

## ГЕНЫ *HELICOBACTER PYLORI* У БОЛЬНЫХ ДУОДЕНАЛЬНЫМИ ЯЗВАМИ И ГАСТРОПАТИЯМИ, ВЫЗВАННЫМИ ПРИЕМОМ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ

Пиманов С.И., Макаренко Е.В., Семенова Е.В., Кавцевич М.Л.,  
Санего Л.Г., Огороков А.Н., Воропаева А.В.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов  
медицинский университет»

**Введение.** Установлена существенная роль микроорганизма *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в возникновении гастродуоденальных язв, рака желудка и MALT-лимфомы низкой степени злокачественности [1].

По данным мета-анализа наличие хеликобактерной инфекции у больных, принимающих нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) увеличивает риск гастродуоденальной язвы в 3,5 раза, а риск кровотечения – в 1,8 раз [11]. Известно также, что хеликобактерная инфекция является независимым фактором риска возникновения НПВС-гастропатии (OR=4,7) [4, 12].

Геном *H. pylori* расшифрован, благодаря чему получены данные об ассоциации ряда генов с повышенной патогенностью микроорганизма. Исследуется связь определенных генотипов указанного микроорганизма с гастродуоденальной патологией. В геноме *H. pylori* имеются гены (*vacA*, *cagA*, *iceA* и *babA*), ассоциированные с повышенной патогенностью микроорганизма. Ген *vacA* присутствует во всех штаммах *H. pylori* и кодирует образование вакуолизирующего цитотоксина VacA, который вызывает образование вакуолей в эпителиоцитах и их гибель [14]. Ген *cagA*, или цитотоксин-ассоциированный ген (cytotoxin associated gene), присутствует не во всех штаммах *H. pylori* и является маркером островка патогенности PAI (pathogenicity island) [5]. Ген *iceA* активируется при контакте с эпителиоцитами слизистой оболочки желудка (induced by contact with epithelium) и имеет два аллельных варианта: *iceA1* и *iceA2* [2]. Ген *babA* (blood group associated binding gene) кодирует образование белка, который является посредником сцепления между Lewis b антигенами группы крови человека на клетках желудочного эпителия и *H. pylori*. BabA индуцирует продукцию интерлейкина IL-8 и его наличие связано с

плотностью колонизации [15].

**Целью** настоящего исследования явилось изучение частоты встречаемости генов *H. pylori vacA*, *cagA*, *iceA* и *babA* у больных дуоденальными язвами и гастропатиями, вызванными приемом нестероидных противовоспалительных средств (НПВС-гастропатиями).

**Методы.** Нами обследовано 157 больных дуоденальными язвами (ДЯ) в фазе обострения и ремиссии в возрасте от 20 до 60 лет, 16 больных НПВС-гастропатией и 23 пациента, принимающих НПВС без развития гастропатии, в возрасте от 30 до 70 лет.

Все обследованные подвергались процедуре фиброэзофагогастродуоденоскопии с прицельной биопсией. Для постановки полимеразной цепной реакции (ПЦР) брались биопсийные образцы из антрального отдела желудка. ПЦР производилась с использованием наборов фирмы «Литех» (Россия), «Амплисенс» (Россия) и «Thermo Hybrid» (Германия) по стандартной методике, разработанной Центральным НИИ эпидемиологии МЗ РФ [13].

Определялись следующие гены и субтипы генов *H. pylori*: *cagA*, *vacAm1a* и *b*, *vacAm2*, *vacAs1a*, *b* и *c*, *iceA1*, *iceA2* и *babA*. Статистическая обработка производилась методом непараметрической статистики по критерию  $\chi^2$ .

**Результаты.** Полученные нами результаты по генотипированию представлены в таблице.

Таблица - Генотипы *Helicobacter pylori* у больных дуоденальными язвами, ПВС-гастропатиями и пациентов, принимающих НПВС без развития гастропатии

Гены и субтипы генов <i>H.pylori</i>	Группы обследованных								
	Больные дуоденальной язвой			Больные НПВС-гастропатией			Пациенты, принимающие НПВС без развития гастропатии		
	п	N	%	п	N	%	п	N	%
<i>cagA</i>	78	112	69,6	6	16	37,5	12	23	52,2
<i>vacAm1a</i>	34	112	30,4	0	16	0	2	23	66,7
<i>vacAm1b</i>	18	112	16,1	3	16	18,8	1	23	4,3
<i>vacAm2</i>	21	112	18,8	6	16	37,5	7	23	30,4
<i>vacAs1a</i>	40	60	66,7	6	8	75,0	1	9	11,1
<i>vacAs1b</i>	4	60	6,7	0	8	0	1	9	11,1
<i>vacAs1c</i>	0	60	0	0	8	0	0	9	0
<i>babA</i>	40	112	35,7	3	16	18,8	3	23	13,0
<i>iceA1</i>	27	112	24,1	3	16	18,8	6	23	26,1
<i>iceA2</i>	20	110	18,2	8	16	50,0	1	23	4,3

Примечание: п – число больных с наличием признака; N – общее число обследованных больных, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства.

Ген *vacAs1c* не был идентифицирован ни у одного пациента с ДЯ и НПВС-гастропатией. В группах пациентов, имеющих НПВС-гастропатию в сравнении с больными ДЯ, реже определялись гены *H. pylori cagA* ( $\chi^2=5,07$ ,  $p<0,025$ ), *vacAm1a* ( $\chi^2=5,15$ ,  $p<0,025$ ) и *iceA2* ( $\chi^2=6,44$ ,  $p<0,025$ ). Достоверных отличий по частоте встречаемости других генов *H. pylori* в указанных группах не было получено ( $p>0,1$ ). Аллельные гены *iceA1* и *iceA2* у больных ДЯ выявлялись примерно с одинаковой частотой. В то же время у пациентов с НПВС-гастропатиями ген *iceA2* определялся чаще, чем в группе пациентов, принимающих НПВС без развития гастропатии ( $\chi^2=6,20$ ,  $p<0,025$ ). У пациентов, принимающих НПВС без развития гастропатии, частота встречаемости гена *iceA1* в 6 раз выше, чем его аллельного гена *iceA2*, а у больных, имеющих НПВС-гастропатию, ген *iceA2* выявлялся в 2,7 раза чаще, чем *iceA1*, но эти отличия статистически незначимы ( $p>0,1$ ), вероятно, из-за небольшого количества обследованных.

**Обсуждение.** По данным ряда авторов имеется связь определенных штаммов *H. pylori* с заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки. Взаимосвязь между генотипом *cagA+vacAs1m1 H. pylori* и язвенной болезнью обнаружена в Чили [8], в странах Западной Европы [9], у 80-90% пациентов в Индии [6, 10]. Ген *cagA* присутствовал у 75% больных с пептической язвой в Бангладеш [7], в 87% биопсийных образцов в Эстонии [3]. В Индии с язвенной болезнью слабо ассоциирован ген *iceA2* [6]. В отличие от этого в Западной Европе и в США, при язвенной болезни выявляется другой аллельный ген *iceA1*, а ген *iceA2* чаще встречается при гастритах [2, 16].

Высокую частоту обнаружения генов *cagA* и *vacAm1a H. pylori* у больных ДЯ, вероятно, можно рассматривать как фактор патогенности *H. pylori* в отношении развития ДЯ. В то же время, можно предположить, что ген *iceA2 H. pylori* ассоциирован с риском развития НПВС-гастропатии.

#### **Выводы.**

1. Среди больных дуоденальной язвой частота выявления генов *cagA*, *vacAm1a* и *iceA2 H. pylori* выше, чем при НПВС-гастропатии.

2. Среди больных НПВС-гастропатией чаще определяется ген *iceA2 H. pylori*.

#### **Литература:**

1. Пиманов, С. И. Эзофагит, гастрит и язвенная болезнь / С. И. Пиманов. -- М.: Медицинская книга, Н.Новгород: Изд-во НГМА, 2000. -- 378 с.
2. Adherence to gastric epithelial cells induces expression of a *Helicobacter pylori* gene, *iceA*, that is associated with clinical outcome / R. M. J. Peck, [et al.] // Proc. Amer. Assoc. Phys. -- 1998 -- Vol. 110. -- P. 531-544.

3. Association of *cagA* and *vacA* Genotypes of *Helicobacter pylori* with Gastric Diseases in Estonia / H. Andreson [et al.] // J. Clin. Microbiol. 2002. – Vol. 40, N 1. P. 298–300.
4. Bazzoli, F. *Helicobacter pylori* infection and the use of NSAIDs / F. Bazzoli, L. De Luca, D. Graham // Best Practice & Research. Clinical. Gastroenterology. – 2001. – Vol. 15, N 5 – P. 775–785.
5. Determination of *Helicobacter pylori* Virulence by Simple Gene Analysis of the *cag* Pathogenicity Island / T. Ikenoue [et al.] // Clinical diagnostic laboratory immunology. – 2001. – Vol. 8, N 1. – P. 181–186.
6. Distinctiveness of genotypes of *Helicobacter pylori* in Calcutta / A. K. Mukhopadhyay [et al.] // Indu J. Bacteriol. – 2000. – Vol. 182. – P. 3219–3227.
7. DNA-Level Characterization of *Helicobacter pylori* Strains from Patient with Overt Disease and with Infection in Bangladesh / M. Rahman [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2003. – Vol. 41, N. 5. – P. 2008–2014.
8. Faundez, G. *CagA* and *vacA* in strains of *Helicobacter pylori* from ulcer and non-ulcerative dyspepsia patients / G. Faundez, M. Troncoso, G. Figueroa // BMC Gastroenterology [Electronic resource]. – 2002. – Vol. 2. – N 20. – Mode of access: <http://www.biomedcentral.com/1471-230X/2/20>.
9. Geographic distribution of *vacA* allelic types of *Helicobacter pylori* / L. J. Van [et al.] // Gastroenterology. – 1999. – Vol. 116, N 4. – P. 823–830.
10. *Helicobacter pylori* genotypes in duodenal ulcer and non-ulcer dyspepsia cases in Hiderabad (India) / M. A. Habeeb [et al.] // AJG. 2001. – Vol. 96, N 9 – Suppl. – P. 556.
11. Huang, J.-Q. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis / J. Q. Huang, S. Sridhar, R. Hunt // Lancet – 2002. – Vol. 359. – P. 14–22.
12. Lanas, A. Review article: recommendations for the clinical management of patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs – a gastroenterologist's perspective / A. Lanas // Aliment Pharmacol. Ther. Symp. Ser. – 2005. – Vol. 1. – P. 16–19.
13. Rasic and Simple method for purification of nucleic acids / R. Boom [et al.] // J. Clin. Microb. – 1990. – Vol. 28, N 3. – P. 495–503.
14. Ricci, V. The vacuolating toxin of *Helicobacter pylori*: a few answers, many questions / V. Ricci, P. Sommi, M. Romano // Digest. Liver Dis. – 2000. – Vol. 32. Suppl. 3. – P. 178–181.
15. Suerbaum, S. *Helicobacter pylori* Infection / S. Suerbaum, P. Michetti // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 347, N 15. – P. 1175–1186.
16. The Importance of *vacA*, *cagA*, and *iceA* Genotypes of *Helicobacter pylori* Infection in Peptic Ulcer Disease and Gastroesophageal Reflux Disease / N. L. A. Arends [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 96, N 9. – P. 2603–2608.